

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

(11) Publication number:

(11) Numéro de publication:

**0 564 505**

Internationale Anmeldung veröffentlicht durch die  
Weltorganisation für geistiges Eigentum unter der Nummer:  
**WO 92/11928** (art.158 des EPf).

International application published by the World  
Intellectual Property Organisation under number:

**WO 92/11928** (art.158 of the EPC).

Demande internationale publiée par l'Organisation  
Mondiale de la Propriété sous le numéro:

**WO 92/11928** (art.158 de la CBE).

**DOSAGE FORM FOR MICRO-BUBBLE ECHO CONTRAST AGENTS.**

Publication number: EP0564505 (A1)

Publication date: 1993-10-13

Inventor(s): BELLER, KLAUS-DIETER [DE]

Applicant(s): BYK GÜLDEN LOMBERG CHEM FAB [DE]

Classification:

- International: A61B8/00; A61M5/17B; A61M31/00; A61M37/00; B01F3/04;  
B01F5/04; B01F5/06; B01F11/00; B01F13/00; B01F15/02;  
A61J1/00; A61J1/20; B01F15/00; A61B8/00; A61M5/17B;  
A61M31/00; A61M37/00; B01F3/04; B01F5/04; B01F5/06;  
B01F11/00; B01F13/00; B01F15/02; A61J1/00; A61J1/14;  
B01F15/00; (IPC1-7): A61M31/00; B01F5/06

Also published as:

- EP0564505 (B1)  
 WO9211928 (A1)  
 ZA9110191 (A)  
 NZ241212 (A)  
 MX9102814 (A1)

more &gt;&gt;

- European: A61J1/20F; A61M31/00R; B01F5/04C11B2; B01F5/06B3B;  
B01F5/06F; B01F11/00N2; B01F13/00K2; B01F15/02B

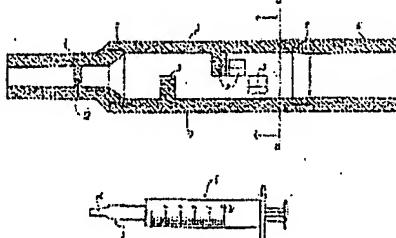
Application number: EP19920901391-19911223

Priority number(s): CH19900004132-19901228, WO1991EP02497-19911223

Abstract not available for EP 0564505 (A1)

Abstract of corresponding document: WO 9211928 (A1)

Described is a dosage form for micro-bubble echo contrast agents, the unit comprising a syringe (6) and, joined to the syringe, a mixing chamber (1) containing a pre-determined quantity of gas, and a second syringe. The new injection unit enables echo contrast agents to be prepared simply under standardized conditions, and gives a high level of contrast.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 5 : <b>B01F 5/06, A61M 31/00</b>	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 92/11928</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>23. Juli 1992 (23.07.92)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP91/02497</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU ,US.
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>23. Dezember 1991 (23.12.91)</b>		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(30) Prioritätsdaten: 4132/90-0                    28. Dezember 1990 (28.12.90) CH		
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE).		
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): BELLER, Klaus-Dieter [DE/DE]; Franz-Moser-Str. 5, D-7750 Konstanz 16 (DE).		
(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE).		
(54) Title: DOSAGE FORM FOR MICRO-BUBBLE ECHO CONTRAST AGENTS		
(54) Bezeichnung: DARREICHUNGSFORM FÜR MIKROBLÄSCHEN-ECHOKONTRASTMITTEL		
(57) Abstract		
Described is a dosage form for micro-bubble echo contrast agents, the unit comprising a syringe (6) and, joined to the syringe, a mixing chamber (1) containing a pre-determined quantity of gas, and a second syringe. The new injection unit enables echo contrast agents to be prepared simply under standardized conditions, and gives a high level of contrast.		
(57) Zusammenfassung		
Es wird eine Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel beschrieben, die eine Spritze (6) und eine mit ihr verbundene Mischkammer (1), die eine vorbestimmte Menge Gas enthält, sowie eine zweite Spritze umfasst. Die neue Darreichungsform erlaubt die einfache, standardisierte Vorbereitung von Echokontrastmitteln und führt zu einer hohen Kontrastgebung.		

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mall
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongold
BB	Bahamas	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gahan	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	CN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikatische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CO	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland	MC	Montevo	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

## Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel

### Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft eine Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel.

### Stand der Technik

Es sind zahlreiche als Echokontrastmittel geeignete Zubereitungen bekannt, die oberflächenaktive Stoffe enthalten, die die Bildung von Mikrobläschen (micro bubbles) unterstützen und diese stabilisieren (z.B. EP-A-0077752). Der von den Mikrobläschen reflektierte Ultraschall wird zur Verbesserung der Utraschallbilder von mit Flüssigkeit gefüllten Gefäßen oder Hohlräumen des menschlichen und tierischen Körpers benutzt. Die Mikrobläschen werden erst unmittelbar vor Verabreichung des Kontrastmittels erzeugt. Beispielsweise wird das Kontrastmittel mehrmals zusammen mit Luft oder einem physiologisch verträglichen Gas in eine Spritze aufgezogen und wieder in ein Vorrätegefäß ausgespritzt. Es versteht sich von selbst, daß es auf diese Weise nicht möglich ist, in reproduzierbarer Weise verabreichbare Kontrastmittel herzustellen, die in Mikrobläschen möglichst einheitlicher Größe eine definierte Gasmenge enthalten. Man hat deshalb versucht, das Kontrastmittel in einer Spritze vorzulegen. Vor Gebrauch wird die gewünschte Menge Luft aufgezogen. Dann wird die Spritze über ein Verbindungsstück mit einer leeren zweiten Spritze verbunden. Durch kräftiges Hin- und Herpumpen des Kontrastmittels zwischen den beiden Spritzen werden Mikrobläschen erzeugt. Es zeigte sich jedoch, daß es einer für die Praxis unzumutbaren Sorgfalt bedarf, um einigermaßen brauchbare Suspensionen von Mikrobläschen zu erhalten. Außerdem ist der erforderliche Kraftaufwand sehr hoch. Eine Standardisierung ist in der Praxis kaum zu erreichen.

In der DE-A 3838530 wird eine Verpackung für eine Zwei-Komponenten-Masse beschrieben, die aus zwei flexiblen Behältern für die beiden Komponenten besteht. Vor Gebrauch werden die beiden Behälter über einen röhrenförmigen

Adapter miteinander verbunden, der in seinem Inneren mit zueinander versetzt angeordneten Umlenkwänden versehen ist. Zum Vermischen der Komponenten werden die Inhalte der Behälter mehrmals durch den Adapter hin- und hergepreßt.

Aus der EP-OS 0148116 ist ein Verbindungsstück mit zwei weiblichen Anschlußstutzen für zwei aufzusteckende Spritzen bekannt. Der Durchgangskanal des Verbindungsstücks weist eine Verengung auf, die die Verwirbelung der Flüssigkeit unterstützen soll, die zwischen den beiden Spritzen hin- und hergepumpt wird.

Aus der US-PS 4,049,241 ist eine Mischkammer für fluide Materialien bekannt, bei der in einem rohrförmigen Gehäuse eine Vielzahl von gegen die Rohrachse geneigten stabförmigen Mischelementen vorgesehen sind.

#### Beschreibung der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Darreichungsform für Echokontrastmittel zur Verfügung zu stellen, die es dem Anwender erlaubt, ohne unzumutbaren Aufwand die Mikrobläschen-Echokontrastmittel standardisiert und optimiert zu verabreichen. Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, die Qualität der mit einem Mikrobläschen-Echokontrastmittel erhältlichen Abbildungen von Körperstrukturen zu verbessern und die Reproduzierbarkeit der Bilder zu verbessern.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist die Erhöhung der Anwendungssicherheit durch die Vermeidung des Entstehens von Gasbläschen, die wegen ihres zu großen Durchmessers den Patienten einer Emboliegefahr aussetzen.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist die Vermeidung eines Infektionsrisikos.

Erfindungsgemäß werden diese Aufgaben dadurch gelöst, daß die Darreichungsform für Echokontrastmittel eine Spritze und eine mit ihr unlösbar verbundene Mischkammer, die eine vorbestimmte Menge Gas enthält, sowie eine zweite Spritze umfaßt.

Gegenstand der Erfindung ist daher eine Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel umfassend eine erste Spritze und eine mit ihr unlösbar verbundene Mischkammer, die eine vorbestimmte Menge Gas enthält, sowie eine zweite Spritze. Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Spritze für Echokontrastmittel, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie unlösbar mit einer rohrförmigen Mischkammer verbunden ist, die in ihrem Innenlumen Mischelemente aufweist.

Die Mischkammer ist vorzugsweise rohrförmig und weist in ihrem Innenlumen Mischelemente auf.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Mischelemente dornartig ausgebildet, d.h. die Mischelemente stehen vorzugsweise senkrecht auf der Innenwand der Mischkammer und zeigen damit in Richtung auf die Rohrlängsachse der Mischkammer. Es ist zweckmäßig, die Mischelemente scharfkantig auszubilden, also Abrißkanten zu schaffen. Vorzugsweise sind die Mischelemente gegeneinander versetzt wendelförmig angeordnet. Zusätzliche Abrißkanten können durch eine oder mehrere Lochblenden erreicht werden.

Echokontrastmittel, die als einheitliche Lösung vorliegen, werden erfindungsgemäß in einer Spritze zur Verfügung gestellt, oder vor der Anwendung aus einem Vorratsbehälter, wie z.B. einer Ampulle luftfrei in eine Spritze aufgezogen. Sodann wird die Spritze mit dem freien Ende der mit einer Spritze fest verbundenen Mischkammer, deren inneres Volumen die vorbestimmte Menge Gas enthält, konnektiert. Das Echokontrastmittel wird über die Mischkammer in die leere zweite Spritze und anschließend wieder zurück in die erste Spritze gepumpt. Bereits nach wenigen Wiederholungen des Pumpvorganges hat sich eine relativ stabile Mikrobläschen-Suspension gebildet. Das Echokontrastmittel ist nunmehr zum Verabreichen bereit. Der Anwenderersetzt nun die leere Spritze durch eine Injektionsnadel und injiziert das Kontrastmittel. Zweckmäßigerweise erfolgt die Injektion aus der Spritze mit Mischkammer, da in diesem Fall direkt beim Injizieren noch einmal die Mischkammer durchlaufen wird.

Die Herstellung der Spritze mit Mischkammer erfolgt nach dem Fachmann be-

kannten Verfahren aus für solche medizinischen Artikel üblichen Materialien. Beispielsweise wird die Mischkammer nach dem Spritzgußverfahren hergestellt und mit dem Anschlußstutzen einer gebräuchlichen Spritze unlösbar verbunden, beispielsweise durch Kleben oder Ultraschallverschweißung oder von vornherein einstückig zusammen mit dem Spritzenzylinder hergestellt. Das freie Ende der Mischkammer kann als männliches oder weibliches Anschlußstück gestaltet werden. Für den Fall, daß das freie Ende als männliches Anschlußstück ausgebildet ist, hat die zweite Spritze ein weibliches Anschlußstück, oder es wird auf das männliche Anschlußstück der zweiten Spritze ein Zwischenstück mit zwei weiblichen Anschläßen gesteckt. Für den Fall, daß das freie Ende als weibliches Anschlußstück ausgebildet ist, wird die Injektionsnadel über ein Zwischenstück mit zwei männlichen Anschlußstücken aufgesteckt.

Es hat sich gezeigt, daß bei Verwendung von Echokontrastmittelzubereitungen, bei denen die Bildung von stabilen Mikrobläschen geeigneter Größe mit relativ geringem Energieaufwand möglich ist, auf die zweite Spritze verzichtet werden kann. In günstigen Fällen reicht bereits das einmalige Durchlaufen der Mischkammer beim Injizieren zur Bildung der Mikrobläschen von ausreichender Qualität und Menge aus. Dieses Vorgehen ist beispielsweise bei Rechtsherzuntersuchungen zweckmäßig.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel wird vorzugsweise als ein für die Anwendung fertiges Set zur Verfügung gestellt. Besteht das Echokontrastmittel aus einer einzigen flüssigen Komponente, so kann diese z.B. in einer normalen Spritze abgefüllt sein, oder in einer Durchstechflasche vorliegen, aus der es luftfrei in die Spritze aufgezogen wird. Die zu verwirbelnde vorgegebene Menge Gas befindet sich in der Mischkammer. Es hat sich als zweckmäßig herausgestellt, das freie Innenvolumen der Mischkammer so zu wählen, daß es dem Volumen der vorbestimmten Menge an Gas entspricht, die mit den Kontrastmittelkomponenten ein optimales Mikrobläschen-Echokontrastmittel ergibt. Die Anschlußstutzen der beiden Spritzen werden mit entsprechenden Kappen bzw. Stopfen verschlossen. Es ist zweckmäßig, die genannten Teile zusammen mit einer Injektionsnadel und gewünschtenfalls mit weiteren bei i.V.-Anwendungen üblichen Hilfsmitteln wie Alkoholtupfer und Verbandpflaster steril in einer Verpackung, bei-

spielsweise einer üblichen Blisterpackung, bereitzustellen.

Als Kontrastmittelkomponenten eignen sich solche Zusammensetzungen, die bei im Aufschäumen mit Gasen für Ultraschalluntersuchungen genügend stabile Mikrobläschen ergeben. Die Komponenten enthalten oberflächenaktive Stoffe und gewünschtenfalls weitere die Stabilisierung von Mikrobläschen fördernde Stoffe, wie z.B. Viskositätserhöhende Stoffe. Geeignete Komponenten sind beispielsweise in EP 0 077 752 und EP 0 212 568 beschrieben.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel enthält 1 bis 20 ml, vorzugsweise 2 bis 8 ml, und besonders bevorzugt 5 ml flüssige Kontrastmittelkomponente. Pro 1 ml flüssige Kontrastmittelkomponente sind in der erfindungsgemäßen Darreichungsform 0,01 bis 0,1, vorzugsweise 0,04 bis 0,06 ml Gas enthalten.

Eine bevorzugte Ausführung der erfindungsgemäßen Darreichungsform umfaßt zwei Spritzen von 5 ml Innenvolumen, von denen die eine unlösbar mit einer Mischkammer, die ein Innenvolumen von 0,18 ml aufweist, verbunden ist. Die mit der Mischkammer unlösbar verbundene Spritze ist leer. Die Mischkammer enthält 0,18 ml Gas, vorzugsweise sterile Luft und ist entweder durch einen Stopfen oder eine Kappe verschlossen. In der zweiten Spritze befinden sich 3 ml einer flüssigen Kontrastmittelkomponente. Auch diese Spritze ist durch einen Stopfen oder Kappe verschlossen.

Nachstehend soll die Erfindung anhand der Figuren 1 bis 4 näher erläutert werden.

Fig. 1 zeigt einen Längsschnitt durch eine Mischkammer.

Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch eine Mischkammer längs der Linie II in Fig. 1.

Fig. 3 zeigt eine Seitenansicht einer Spritze mit Mischkammer.

Fig. 4 zeigt eine Seitenansicht einer Spritze mit Mischkammer mit aufgesetzter zweiter Spritze.

In Fig. 1 ist eine Ausführungsform der Mischkammer 1 im Längsschnitt dargestellt. Die zylindrische Rohrhülse 2 weist senkrecht auf ihrer Innenwand stehende Mischelemente 3 auf, die gegeneinander versetzt wendelartig oder spiralförmig angeordnet sind. Am linken Ende ist ein Anschlußstutzen 4 angeformt, der als männlicher Lueranschluß ausgebildet ist. Am rechten Ende ist ein Anschlußstutzen 5 angeformt, der als weiblicher Lueranschluß ausgebildet ist. Aus herstellungstechnischen Gründen erscheint es zweckmäßig, die Mischkammer aus drei Teilen, d.h. aus der Rohrhülse 2 mit den Mischelementen 3 und den beiden Anschlußstutzen 4; 5 zu fertigen und auf geeignete Weise zu verbinden. Die Verbindungslien sind in Fig. 1 mit 8 und 9 bezeichnet. Anstelle des Anschlußstückes 5 kann direkt ein entsprechendes Anschlußteil einer Kolbenspritze stehen. Wie weiter oben ausgeführt, kann der Anschlußstutzen 4 auch als weiblicher Lueranschluß gestaltet sein. Gewünschtenfalls ist im Anschlußstutzen 4 eine Lochblende 12 vorgesehen. Durch diese fakultative Lochblende 12 kann eine Intensivierung der Verwirbelung erreicht werden.

Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch eine Mischkammer entlang der Linie 2 in Fig. 1. Man erkennt die dornartig senkrecht auf der Innenwand der Rohrhülse 2 stehenden Mischelemente 3.

In Fig. 3 ist eine Spritze 6 mit Mischkammer 1 mit männlichem Anschlußstück dargestellt, wobei die Mischkammer 1 direkt am Boden des Spritzenzyinders angeformt ist.

Fig. 4 zeigt die Spritze 6 mit angeformter Mischkammer 1, auf deren männlichem Anschlußstutzen eine zweite Spritze 10 aufgesteckt ist, die das Echokontrastmittel 11 enthält. Die für die Mikrobläschen benötigte Gasmenge ist in Mischkammer 1 enthalten. Durch Hin- und Herpumpen des Echokontrastmittels 11 zwischen Spritze 10 und Spritze 6 über die Mischkammer 1 wird die zur Verabreichung fertige Mikrobläschen-Suspension bereitet.

Durch die erfindungsgemäße Darreichungsform erreicht man eine erhöhte Anwendungssicherheit. Hier ist vor allem hervorzuheben, daß durch die vorbestimmte Menge Gas genau die Gasmenge zur Anwendung kommt, die optimal an

die Zusammensetzung und Menge der flüssigen Komponente angepaßt ist und damit zu einer maximalen Aussagekraft der erhaltbaren Bilder führt. Fehler, die durch herkömmliches Aufziehen von zu viel oder zu wenig Gas entstehen können, werden dadurch sicher vermieden. Insbesondere das Aufziehen von zu viel Gas könnte zu einer Emboliegefahr für den Patienten führen. Aber auch das Aufziehen von zu wenig Gas nach der herkömmlichen Methode kann wegen mangelhafter Bildgebung die Wiederholung der Untersuchung notwendig machen. Außerdem ist durch die erfindungsgemäße Darreichungsform die Infektionsgefahr für den Patienten erheblich reduziert, da im Gegensatz zu dem bisher üblichen Aufziehen von Umgebungsluft steriles Gas verwendet wird und nicht eventuell mit resistenten Krankenhauskeimen verseuchte Umgebungsluft über die Mikrobläschen in den Blutkreislauf des Patienten gelangt. Hierzu kommt, daß durch die unlösbare Verbindung zwischen Mischkammer und Spritze im Hinblick auf eine mögliche Keimeinschleichung Konnektierungsvorgänge vermieden werden.

Die Anwendungssicherheit wird auch dadurch stark verbessert, daß es nunmehr möglich ist, die Zahl der Hin- und Herpumpvorgänge erheblich zu verringern, wobei gleichzeitig die Qualität der Mikrobläschen-Suspension ansteigt. Da außerdem der für das Hin- und Herpumpen notwendige Kraftaufwand erheblich vermindert wird, steigt die Bereitschaft des Anwenders, den Aufschäumvorgang vorschriftsmäßig bis zum Erreichen einer für den angestrebten Zweck optimalen Beschaffenheit des Mikrobläschen-Echokontrastmittels durchzuführen.

Die erfindungsgemäße Zubereitungsform führt zu Mikrobläschen-Suspensionen, die sich durch eine überraschende verbesserte Kontrastqualität auszeichnen.

Außerdem wurde beobachtet, daß nach Verschwinden des Kontrastes aus dem Lumen der untersuchten Körperhohlräume die inneren Oberflächen der Körperhöhlen für eine geraume Zeit überraschend gut sichtbar bleiben. Beispielsweise eignet sich diese bisher nur bei erfindungsgemäßen Darreichungsformen beobachtete Zeichnung von Oberflächen hervorragend zur Diagnose des Herzens. Anscheinend begünstigt die erfindungsgemäße Darreichungsform die Entstehung von an inneren Körperoberflächen haftenden Mikrobläschen.

In einem Vergleichsversuch wurden jeweils 3 ml einer vernetzte Polypeptide enthaltenden Infusionslösung (Haemaccel® der Fa. Behringwerke), die sich zur Herstellung von Mikrobläschen-Kontrastmitteln eignet, zusammen mit 0,18 ml Luft zum einen fünfmal zwischen zwei über einen Dreiwegehahn verbundene Spritzen (Versuch A) und zum anderen fünfmal in einer erfindungsgemäßen Zubereitungsform zwischen der mit einer Mischkammer verbundenen Spritze und einer auf die Mischkammer aufgesetzten Spritze (Versuch B) hin- und hergepumpt. Anschließend wurden die Zubereitungen A und B wachen Hunden i.v. verabreicht. Eine Echokardiographie des rechten Ventrikels wurde mit einem Sonoscope 4 bei 3,5 MHz durchgeführt. Die erhaltenen Videoausdrucke wurden densitometrisch ausgewertet. Das Densitometer (Gretag D182) mißt Änderungen der Helligkeit (brightness) im Bereich von 0,00 bis 2,50 DU (Density units) in 100 Schritten. Die Kalibrierung erfolgt anhand von Kalibrierungskarten (calibration references), wobei das hellste Weiß dem Wert 0,00 und das dunkelste Schwarz dem Wert 1,64 entspricht. Der Wert für jedes Tier wird aus dem Mittel von vier einzelnen Messungen innerhalb eines Quadratzentimeters ermittelt.

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

	Kontrastqualität	maximale Intensität	10 sec. p.A.	20 sec. p.A.
Versuch A	grob	1,06	0,39	0,19
Versuch B	fein	1,56	1,09	0,58

Es zeigt sich, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform zusätzlich zu der einfacheren und sichereren Anwendung nicht nur zu einer erheblich besseren Kontrastqualität, sondern auch zu einer überraschenden Intensitätserhöhung führt, wobei der qualitativ und quantitativ überlegene Kontrast sogar noch sehr viel länger beobachtbar ist.

Durch die neue Zubereitungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel wird nicht nur die Handhabung von Echokontrastmitteln vereinfacht und die Anwendungssicherheit erhöht; sondern vor allem ein erheblicher zusätzlicher diagnostischer Erkenntnisgewinn erzielt.

Patentansprüche

1. Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel umfassend eine erste Spritze (6) und eine mit ihr unlösbar verbundene Mischkammer (1), die eine vorbestimmte Menge Gas enthält, sowie eine zweite Spritze (10).
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischkammer (1) in ihrem Innenlumen Mischelemente (3) aufweist.
3. Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischelemente (3) dornartig ausgebildet sind.
4. Darreichungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischelemente (3) in Richtung Spritzenzylinder scharfkantig ausgebildet sind.
5. Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischelemente (3) gegeneinander versetzt wendelartig angeordnet sind.
6. Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich eine oder mehrere Lochblenden (12) vorhanden sind.
7. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der zweiten Spritze (10) die flüssige Kontrastmittelkomponente enthalten ist.
8. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Innenvolumen der Mischkammer (3) dem Volumen der vorbestimmten Menge des Gases entspricht.
9. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Spritze (6) und Mischkammer (1) aus Kunststoff gefertigt sind.
10. Spritze für Mikrobläschen-Echokontrastmittel, dadurch gekennzeichnet, daß die Spritze (6) unlösbar mit einer rohrförmigen Mischkammer (1) verbunden ist, die in ihrem Innenlumen Mischelemente (3) aufweist.

1/4

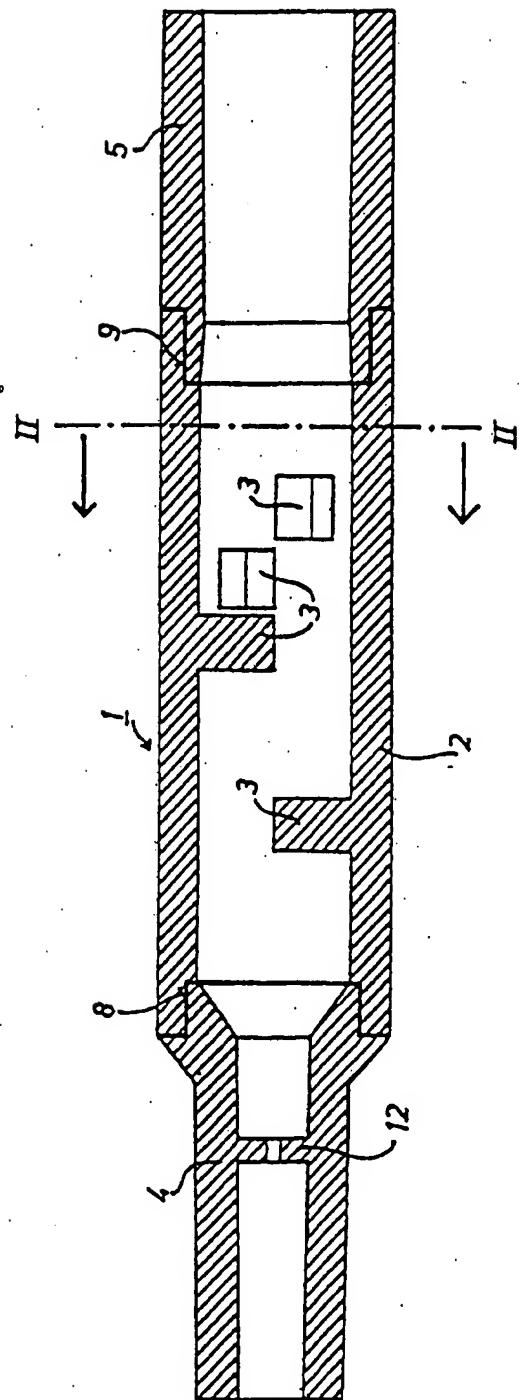


Fig. 1

2/4

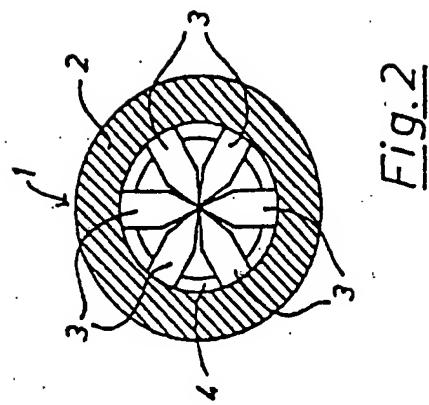


Fig. 2

3/4

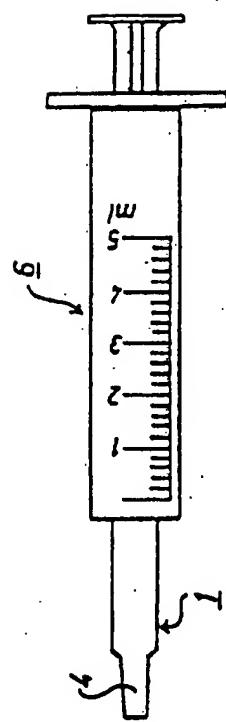


Fig. 3

4/4

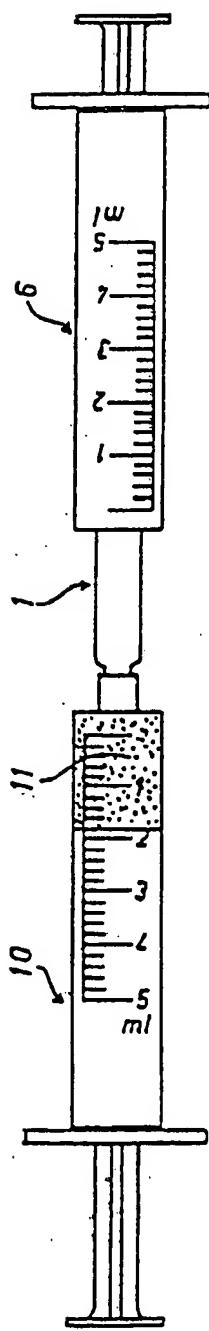


Fig. 4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/02497

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>8</sup>

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl. <sup>5</sup> B 01 F 5/06; A 61 M 31/00

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. <sup>5</sup>	B 01 F; A 61 M; A 61 B; A 61 J

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT<sup>9</sup>

Category <sup>10</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	US, A, 4 753 536 (SPEHAR ET AL.) 28 June 1988, see column 3, line 9 - line 19 see column 4, line 15 - line 19 see column 4, line 50 - line 51 see column 4, line 38; figure 1	1,2,8,10
Y	---	3-7,9
Y	DE, A, 3 520 772 (INTERATOM GMBH) 11 December 1986 see page 3, line 20 see page 4, line 17 see page 5, line 21 - line 25; figures 2-5	3,4
Y	US, A, 4 049 241 (TANIGUCHI) 20 September 1977, (cited in the application) see column 2, line 59 - line 62; figures 1,2	5
Y	---	
Y	EP, A, 0 148 116 (DEBIOPHARM S.A.) 10 July 1985, (cited in the application) see page 3, line 38 see page 4, line 3	6,7,9

- Special categories of cited documents: <sup>10</sup>
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

28 April 1992. (28.04.92)

Date of Mailing of this International Search Report

14 May 1992 (14.05.92)

International Searching Authority

European Patent Office

Signature of Authorized Officer

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
	see page 4, line 9 - line 14; figure 4	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9102497  
SA 54554

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 28/04/92

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US-A-4753536	28-06-88	US-A-	5033650	23-07-91
DE-A-3520772	11-12-86	None		
US-A-4049241	20-09-77	JP-C- JP-A- JP-B-	992818 51084456 54026745	15-04-80 23-07-76 05-09-79
EP-A-0148116	10-07-85	CH-A-	665127	29-04-88

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 91/02497

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassefikationsymbolen sind alle anzugeben)<sup>1)</sup>

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassefikation und der IPC

Int.Kl. 5 B01F5/06; A61M31/00

## II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierte Mindestprästoff ?

Klassifikationsystem	Klassifikationssymbole		
Int.Kl. 5	B01F ;	A61M ;	A61B ; A61J

Recherchierte nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen<sup>2)</sup>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>3)</sup>

Art <sup>4)</sup>	Kenntzeichnung der Veröffentlichung <sup>5)</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12)</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13)</sup>
X	US,A,4 753 536 (SPEHAR ET AL.) 28. Juni 1988 siehe Spalte 3, Zeile 9 - Zeile 19 siehe Spalte 4, Zeile 15 - Zeile 19 siehe Spalte 4, Zeile 50 - Zeile 51 siehe Spalte 4, Zeile 38; Abbildung 1	1,2,8,10
Y	---	3-7,9
Y	DE,A,3 520 772 (INTERATOM GMBH) 11. Dezember 1986 siehe Seite 3, Zeile 20 siehe Seite 4, Zeile 17 siehe Seite 5, Zeile 21 - Zeile 25; Abbildungen 2-5	3,4
Y	US,A,4 049 241 (TANIGUCHI) 20. September 1977 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 2, Zeile 59 - Zeile 62; Abbildungen 1,2	5
	---	

<sup>1)</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10)</sup>:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldatum veröffentlicht worden ist
- "I" Veröffentlichung, die geziignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grunde angegeben ist (wie zugeschaut)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine zeitliche Offenbarung, eine Besetzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

-/-

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beansprochene Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beansprochene Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann unabhängig ist
- "A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

## IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschlusstext des internationalen Recherchenberichts
28.APRIL 1992	14.05.92
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevoilächtigten Beauftragten SEDY R.

## III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 148 116 (DEBIOPHARM S.A.) 10. Juli 1985 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 38 siehe Seite 4, Zeile 3 siehe Seite 4, Zeile 9 - Zeile 14; Abbildung 4	6,7,9

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. EP 9102497  
SA 54554

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Orientierung und erfolgen ohne Gewähr.

28/04/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4753536	28-06-88	US-A- 5033650	23-07-91
DE-A-3520772	11-12-86	Keine	
US-A-4049241	20-09-77	JP-C- 992818 JP-A- 51084456 JP-B- 54026745	15-04-80 23-07-76 05-09-79
EP-A-0148116	10-07-85	CH-A- 665127	29-04-88